

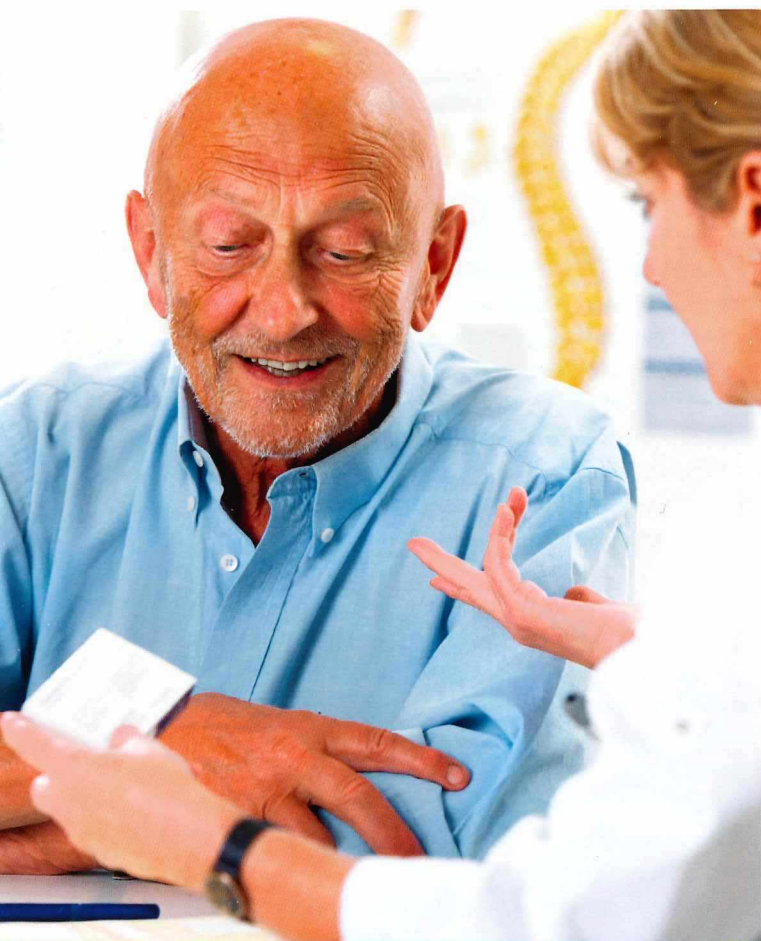
Hemofilie

Wachtkamerspecial

2•2020

DE HEMOFILIE WACHTKAMERSPECIAL IS EEN UITGAVE VAN ACADEMIC PHARMACEUTICAL PRODUCTIONS BV. JAARGANG 10, NUMMER 2, DECEMBER '20

SYMPHONY: onderzoek naar een behandeling op maat



dr. Marjon H. Cnossen, kinderarts-hematoloog, Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam, hoofdonderzoeker SYMPHONY, dr. Simone Reitsma, project manager SYMPHONY, namens het SYMPHONY onderzoeksconsortium

Inleiding

Meer dan 180.000 Nederlanders hebben een aangeboren bloedstollingsstoornis, sommigen met diagnose, anderen nog zonder dat er een duidelijke oorzaak is gevonden. Ze hebben vaker bloedingen in gewrichten en spieren, en meer kans op blauwe plekken of bloedende slijmvliezen in bijvoorbeeld neus, mond, keel of baarmoeder. Al die bloedingen zorgen voor ongemak en pijn, maar kunnen ook gevaarlijk zijn. Denk aan een maag-darmbloeding of een hersenbloeding, of aan complicaties na een verwonding of operatie. Als zulke bloedingen niet goed behandeld worden, kunnen ze leiden tot invaliditeit of zelfs overlijden.

De leeftijd waarop mensen de diagnose 'bloedstollingsstoornis' krijgen, varieert sterk. Factoren die een rol spelen, zijn de ernst van de stoornis, het activiteitenpatroon, het geslacht, of er familieleden zijn die ook een bloedstollingsstoornis hebben, welke risicofactoren er zijn voor een bloeding en welke andere aandoeningen iemand heeft.

Hoofdartikel SYMPHONY:

onderzoek naar een behandeling op maat

1

Interview

Wat een voorrecht om met zoveel bevlogen
en getalenteerde mensen te mogen werken!

6

Uitgever: Academic Pharmaceutical Productions bv, Postbus 17230, 2502 CEDen Haag, T 070-3060190, info@appnl.nl, www.appnl.nl. **Redactieraad:** dr. A. van der Goes, medisch bioloog, wetenschaps-journalist, Weesp; P. de Kleijn, fysiotherapeut, Van Creveldkliniek, UMC Utrecht; G. Mulders, verpleegkundige specialist hemofilie, Erasmus MC, Rotterdam; dr. R.Y.J. Tamminga, kinderarts hematoloog-oncoloog, UMCG, Groningen; prof. dr. H.B.M. van de Wiel, klinisch psycholoog en hoogleraar gezondheidspsychologie, Wenckebach Instituut-UMCG, Groningen. **Doelgroep:** Hematologen, hemofiliebehandelaars, kinderartsen en internisten met specialisatie hematologie en patiënten. **Vormgeving:** Graaf Lakerveld Vormgeving, Culemborg.

Deze uitgave is financieel mogelijk gemaakt door Bayer B.V. De volledig onafhankelijke redactieraad draagt zorg voor de selectie van de artikelen. De redactie, uitgever en sponsor zijn niet aansprakelijk voor de inhoud van onder auteursnaam opgenomen artikelen. Uw gegevens zijn afkomstig van IQVIA. Voor meer informatie: 035-6955355.

© 2020 Academic Pharmaceutical Productions bv. Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag openbaar worden gemaakt op welke wijze dan ook, zonder schriftelijke toestemming van de uitgever.

De bloedstolling oftewel hemostase is een complex proces dat begint wanneer een bloedvat beschadigd wordt. De hemostase wordt gereguleerd door de bloedvaten zelf, de bloedplaatjes, ook wel trombocyten genoemd, en de stollingsfactoren. Dit zijn speciale eiwitten die het bloed laten stollen, maar ook zorgen dat de stolling niet onbeperkt doorgaat. Er zijn momenteel zestien stollingsfactoren bekend. De hemostase verloopt in een aantal stappen:

- 1 het bloedvat vernauwt zich;
- 2 bloedplaatjes vormen, in samenwerking met de Von Willebrand-factor, een eerste bloedprop op de plaats van de bloedvat-beschadiging;
- 3 verschillende andere stollingsfactoren zorgen dat de aanmaak van fibrine op gang komt;
- 4 dit vezelachtige eiwit vormt vervolgens een netwerk waardoor de bloedprop zich organiseert tot een stolsel;
- 5 uiteindelijk wordt het stolsel door weer andere stollingsfactoren afgebroken.

De stappen 1 en 2 zijn deel van de primaire hemostase, stap 3 en 4 vormen de secundaire hemostase en stap 5 is de fibrinolyse. In elke fase van dit complexe proces kan een afwijking in de bloedplaatjes of een stollingsfactor, of een tekort van een bepaalde stollingsfactor, leiden tot een bloedstollingsstoornis.

Beperkingen van diagnostiek en behandeling

Onverklaarde verschillen

Er zijn grote onderlinge verschillen tussen patiënten met een bloedingsstoornis. Dat geldt voor hun bloedingsneiging, maar ook voor de effecten van de behandeling. De oorzaak van die verschillen is vaak onduidelijk. Om de grote variatie in bloedingsneiging te verklaren tussen patiënten die soms hetzelfde ziektebeeld hebben, onderzoeken artsen de hoeveelheid en activiteit van de bloedplaatjes en verschillende stollingsfactoren in het bloedplasma, en zoeken ze naar eventuele genetische afwijkingen. Vaak vinden ze geen verklaring; zelfs patiënten met dezelfde genetische afwijking en een even sterk afgenomen stollingsfactoractiviteit kunnen een heel verschillende bloedingsneiging hebben. Daarnaast is er nog een grote groep patiënten met mildere, maar regelmatige bloedingen waarvan de oorzaak niet te achterhalen is. En tot slot zijn er patiënten bij wie de behandeling een wisselend effect heeft, zodat de behandelend artsen niet goed kunnen voorspellen of die behandeling voldoende zal werken.

Er is dus volop ruimte voor verbetering van zowel de diagnostiek als de behandeling van bloedstollingsstoornissen. Nog veel méér onderzoek is nodig naar de onderliggende oorzaken. Waarom varieert de bloedingsneiging zo en waarom hebben behandelingen zo'n wisselend effect?

Kosten en effectiviteit van behandelingen

Tot nog toe worden patiënten met een bloedstollingsstoornis vaak behandeld met bloedproducten (plasma, bloedplaatjes) of stollingsfactorconcentraten.

‘Uitgangspunt van SYMPHONY is het samenspel tussen laboratoriumonderzoek, klinisch onderzoek en fundamenteel onderzoek’

Stollingsfactorconcentraten worden intraveneus toegediend ter vervanging of aanvulling van afwijkende of ontbrekende bloedcellen en stollingsfactoren. Ze worden verkregen uit plasma of gemaakt via recombinant-DNA-technieken en zijn duur. De uitgaven in Nederland zijn minstens € 130 miljoen per jaar, een groot bedrag voor een relatief klein aantal patiënten. Sommige patiënten ontwikkelen antistoffen tegen een toegediende stollingsfactor en moeten overstappen op nog duurdere alternatieven.

De dosering van stollingsfactorconcentraten is belangrijk: te weinig is gevaarlijk voor de patiënt, te veel is onnodig duur en kan óók gevaarlijk zijn. De Nederlandse hemofiliecentra zoeken daarom naar methoden om stollingsfactorconcentraten zo nauwkeurig mogelijk te doseren op basis van bepaalde patiëntkenmerken. Ze kijken daarbij ook naar desmopressine. Desmopressine is een relatief goedkoop synthetisch hormoon met een vaatvernauwende werking dat bovendien de concentratie van twee stollingsfactoren, Von Willebrandfactor en stollingsfactor VIII, verhoogt. Desmopressine werkt vooral goed bij patiënten die nog een redelijke hoeveelheid Von Willebrandfactor en stollingsfactor VIII hebben en het effect moet bij iedere patiënt afzonderlijk getest worden.

Voorspellende waarde van diagnostische tests

Het is extreem moeilijk om een afwijking in de bloedplaatjes op te sporen. De gangbare tests zijn vooral gericht op stollingsfactoren, maar voorspellen de werkelijke bloedingsneiging niet zo goed. De uitkomsten zijn niet altijd hetzelfde en men weet niet precies welke test de bloedingsneiging uiteindelijk het best weergeeft. Men zoekt dus naar nieuwe, betere diagnostische tests die:

- de bloedingsneiging van de patiënt goed kunnen inschatten;

- het bloedingsrisico in diverse omstandigheden kunnen voorstellen;
- geschikt zijn om de behandeling te monitoren tijdens een actieve bloeding, rond operaties en tijdens een profylactische behandeling om nieuwe bloedingen te voorkomen.

Onderzoeksvragen

Er komen in snel tempo nieuwe behandelingen voor patiënten met een bloedstollingsstoornis op de markt. De belangrijkste zijn:

- langwerkende stollingsfactorconcentraten;
- emicizumab;
- fitusiran (siRNA);
- gentherapie.

Welke effecten en bijwerkingen deze nieuwe behandelingen op de lange termijn hebben, is nog niet helemaal duidelijk. Ook staat nog niet vast voor welke patiënten en in welke situaties ze het meest geschikt zijn. Wel is de verwachting dat deze behandelingen de toch al hoge zorgkosten voor patiënten met een bloedstollingsstoornis verder zullen verhogen.

Het onderzoeksconsortium SYMPHONY

Er is veel onderzoek gaande naar het ontstaan, de diagnostiek en de behandeling van bloedstollingsstoornissen, maar nog te vaak blijven dit drie gescheiden onderzoeksterreinen. In 2018 is in Nederland het onderzoeksconsortium SYMPHONY opgericht om het onderzoek en mogelijke ontdekkingen op deze drie terreinen samen te brengen, zodat voor elke patiënt een behandeling op maat kan worden gecomponeerd.

In dit consortium werken de Nederlandse patiëntenvereniging (NVHP) en alle hemofiliebehandelcentra samen met Sanquin, de academische ziekenhuizen en laboratoria en een aantal farmaceutische bedrijven. Het consortium ontving in juni 2019 een grote subsidie vanuit de Nationale Wetenschapsagenda van NWO.

Persoonlijke farmacokinetiek

De drie hoofdthema's van SYMPHONY zijn diagnostiek, behandeling en fundamenteel onderzoek (zie figuur 2). Daarbinnen zijn twaalf werkpakketten omschreven (zie tabel 1). Werkpakket 6 onderzoekt een van de speerpunten binnen het tweede thema, dosering op basis van farmacokinetiek in plaats van lichaamsgewicht. Farmacokinetiek is de manier waarop geneesmiddelen in het lichaam worden opgenomen, verspreid, verwerkt en weer uitgescheiden. Als men voor iedere patiënt een eigen farmacokinetisch profiel zou kunnen maken, kan men voorspellen hoe die patiënt reageert op een bepaalde stollingsfactor en kan men van tevoren uitrekenen hoeveel deze patiënt precies nodig heeft. Stollingsfactoren kunnen dan veel preciezer gedoseerd worden en het risico op bloedingen of trombose wordt kleiner. Bovendien helpt het de kosten voor de medicatie te beteugelen.

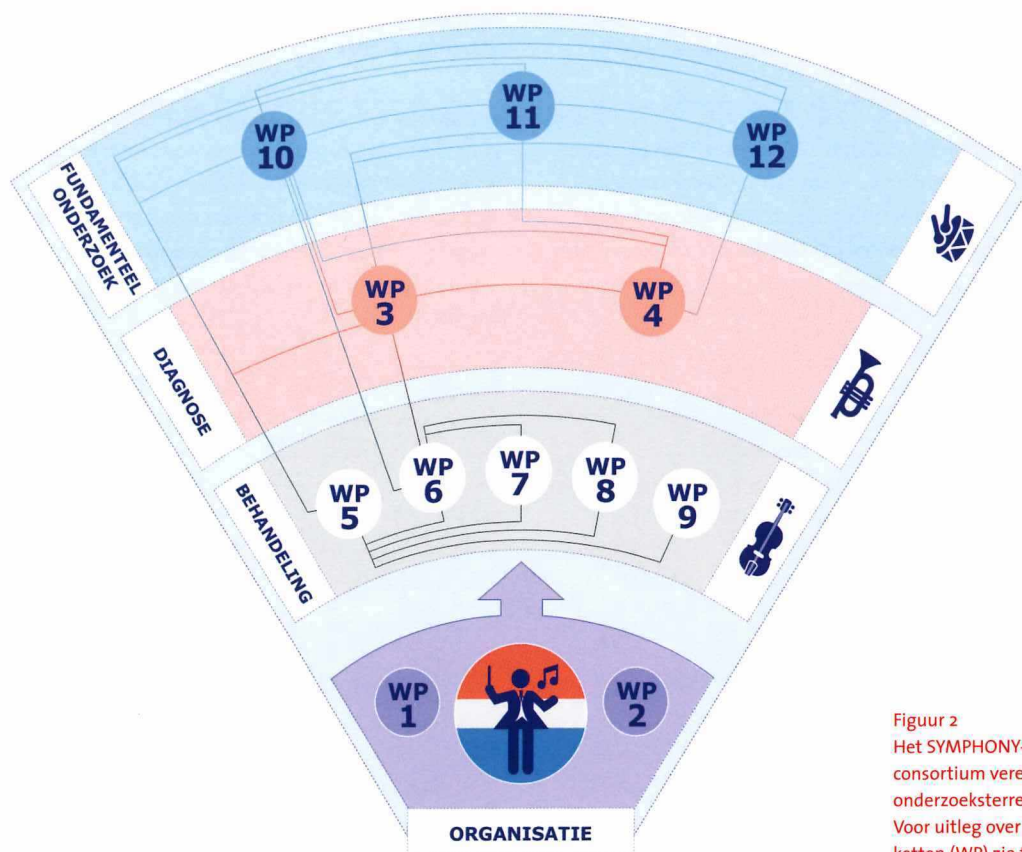
De Nederlandse onderzoekslijn die dit onderzoekt, heet OPTI-CLOT. Twee andere onderzoekslijnen zoeken naar hetzelfde principe. DAVID onderzoekt farmacokinetische profielen bij patiënten met een mildere bloedingsneiging en To WiN doet dit bij Von Willbrandpatiënten.

De beste behandelstrategie voor iedere patiënt

SYMPHONY monitort ook de nieuwe, dure therapieën die momenteel in hoog tempo beschikbaar komen. Hoe effectief zijn ze, welke

Figuur 1 Het SYMPHONY-onderzoeksconsortium tijdens de eerste kick-off-meeting op 24 september 2019.





Figuur 2
Het SYMPHONY-onderzoeks-
consortium verenigt drie
onderzoeksterreinen.
Voor uitleg over de werpak-
ketten (WP) zie tabel 1.

Tabel 1 De twaalf werpakketten van SYMPHONY.

Organisatie	
WP 1	Management
WP 2	Ondernemerschap en verpreiding van kennis
Thema 1	
Diagnostische mogelijkheden	
WP 3	Nieuwe diagnostische tests voor stollingsfactordeficiënties
WP 4	Nieuwe diagnostische tests voor plaatjesfunctiedefecten
Thema 2	
Behandeling op maat	
WP 5	Klinische zorg waarin wordt afgewogen wat voor de patiënt belangrijk is
WP 6	Nauwkeuriger doseren van factorconcentraten en desmopressine op basis van farmacokinetisch profiel
WP 7	Implementatie van nieuwe behandelstrategieën met behulp van e-health
WP 8	Kosten en effectiviteit van behandeling op maat
WP 9	Ethische dilemma's bij behandelkeuzes
Thema 3	
Kennisverdieping	
WP 10	De betekenis van het proteoom voor het bloedingsfenotype
WP 11	De genetische achtergrond van plaatjesfunctiedefecten
WP 12	De rol van het vasculair endotheel in het bloedingsfenotype

Bron: symphonyconsortium.nl.

Hemofilie Wachtkamerspecial

Ja, ik wil graag op de hoogte blijven van alle ontwikkelingen ten aanzien van hemofilie. Stuur mij vanaf nu gratis de Hemofilie Wachtkamerspecial.

Naam: m/v

Adres:

Postcode: Woonplaats:

Telefoonnummer:

E-mailadres:

bijwerkingen hebben ze, ook op lange termijn, en hoe en bij wie kunnen ze het best worden ingezet? De werkpakketten 5 en 8 onderzoeken dit.

Om er achter te komen welke patiënten voordeel hebben bij welke behandeling worden de behandeluitkomsten van iedere patiënt met een bloedstollingsstoornis systematisch bijgehouden in een patiëntenregistratiesysteem, HemoNed. SYMPHONY wil dit systeem uitbreiden en naast medische gegevens ook de gezondheid en de kwaliteit van leven registreren zoals de patiënt die zelf ervaart, en de kosten van de zorg en de behandeling.

De gegevens in deze database kunnen helpen bepalen welke behandeling het best is voor welke patiënt. Werkpakket 7 onderzoekt hoe die gegevens met behulp van machine learning kunnen worden geïntegreerd in een persoonlijke digitale gezondheidsomgeving voor de patiënt.

Individuele bloedingsneiging

Onze kennis van het proces van de hemostase vertoont belangrijke hiaten. We weten te weinig over de individuele bloedingsneiging van iedere afzonderlijke patiënt, ook wel het bloedingsfenotype genoemd. Die kennis is nodig om iedere patiënt een op maat gemaakte behandeling te kunnen geven. Hoe meer we weten over de individuele variatie in bloedingsneiging, hoe beter we rekening kunnen houden met potentiële schade door de ziekte of de behandeling. De werkpakketten 10, 11 en 12 kijken naar deze fundamentele aspecten.

Op zoek naar sociale en wetenschappelijke doorbraken

De multidimensionale aanpak van het SYMPHONY-onderzoeksconsortium, waarin laboratoriumonderzoek, klinisch onderzoek en fundamenteel onderzoek samenspelen, is niet eerder vertoond. Doel is een doorbraak te bereiken en behandeling op maat mogelijk te maken. De knelpunten en overkoepelende onderzoeksthema's hebben we al aangegeven. Hierna gaan we in op de te volgen strategieën.

Behandeling op maat

Om de kwaliteit van zorg te verbeteren en de zorgkosten acceptabel te houden zijn behandelingen op maat nodig. Allereerst moeten daartoe nieuwe diagnostische tests ontwikkeld worden die het stollingsvermogen meten op basis van een persoonlijk farmacokinetisch profiel. Dat kan alleen als we fundamenteel inzicht krijgen in de onderliggende mechanismen van de bloedingsneiging en de individuele variatie daarin.

Beslisregels voor nieuwe behandelvormen

Werkpakket 9 besteedt speciale aandacht aan kwalitatief onderzoek naar de morele en ethische dilemma's waarmee patiënten te maken krijgen bij een besluit over een nieuwe therapie en de bijbehorende risico's.

Nieuwe behandel mogelijkheden stellen patiënten en behandelaren soms voor moeilijke beslissingen. Klinische beslisregels zijn dan een grote steun. Om die regels te onderbouwen moet een grote hoeveelheid patiëntkarakteristieken en gezondheidsuitkomsten verzameld worden. Naast gegevens over de medische status en de kwaliteit van zorg zijn dat ook gegevens over de beleving van de patiënt, diens kwaliteit van leven en de sociale zorgkosten. In het kader van SYMPHONY wordt het bestaande patiëntenregistratiesysteem HemoNed aangepast.

Duurzame innovatie

Innovaties in de zorg krijgen pas een blijvend karakter als ze op alle niveaus rekening houden met het perspectief van de patiënt. In de e-healthmodules die het onderzoek en de registratie ondersteunen, zijn de richtlijnen van Patiëntenfederatie Nederland geïntegreerd en worden de principes van co-creatie overgenomen die reeds gerealiseerd zijn in HemoNed.

Oproep aan patiënten

De komende jaren gaan wij hard aan de slag om de binnen SYMPHONY gestelde onderzoeksvragen te beantwoorden. Dit kunnen we niet zonder uw hulp en die van de NVHP. Wij zijn heel nieuwsgierig naar uw mening op allerlei vlakken. Wij hopen dat wij u mogen benaderen en zullen dat zo gecoördineerd en patiëntvriendelijk doen! Volg ons alvast op symphonyconsortium.nl.

Academic Pharmaceutical Productions bv
Antwoordnummer 24604
2490 WB Den Haag

postzegel
niet nodig

Wat een voorrecht om met zoveel bevlogen en getalenteerde mensen te mogen werken!

Marjon:
'We gaan
met
SYMPHONY
het
verschil
maken!'



Marjon Cnossen, kinderarts-hematoloog in het Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis, is hoofdonderzoeker van het SYMPHONY-onderzoeksconsortium. In 2019 ontving zij hiervoor een grote subsidie van NWO in de eerste ronde van de Nationale Wetenschapsagenda.

Welke taken heb jij als hoofdonderzoeker?

Als hoofdonderzoeker ben ik verantwoordelijk voor de organisatie van het onderzoeksconsortium en alles wat daarbij komt kijken zoals overlegstructuren, kwaliteitsborging en tijdsbewaking, het leveren van formele documenten aan NWO, financiën en uiteraard de harmonisatie van de diverse belangen. Dit doe ik natuurlijk niet alleen. Dagelijks word ik bijgestaan door Simone Reitsma als projectcoördinator en Eliza Roest als financiële controller. Zonder hun hulp zou ik dit niet kunnen doen!

Hoe vaak zijn er besprekingen?

Eigenlijk gaat er geen dag voorbij dat ik niet met iets voor SYMPHONY bezig ben. Ik spreek Simone vaak meerdere keren per dag. Maandelijks vergaderen we met de onderzoeksleiders en eens in de drie maanden hebben we overleg met de onderzoekers binnen een van de thema's. Tussendoor overleg ik met NWO en met betrokkenen over nieuwe onderzoeksprojecten die van belang

zijn of over projecten die ik graag van dichtbij wil volgen. En niet te vergeten het wekelijkse overleg met mijn eigen promovendi die binnen SYMPHONY werken. Dat gebeurt allemaal naast mijn klinische werk in de polikliniek en de kliniek kinderhematologie. Gelukkig heb ik bij kinderhematologie een aantal fantastische collega's, kinderarts-hematologen, verpleegkundig specialisten, verpleegkundigen, onderzoekscoördinatoren en secretaresses die mij ondersteunen.

Heb je ook contact met andere ziekenhuizen?

De onderzoekers binnen SYMPHONY werken verspreid over het hele land in diverse academische ziekenhuizen, gespecialiseerde behandelcentra voor hemofilie en aanverwante stollingsstoornissen, en onderzoeksinstituten. Tijdens de coronapandemie hebben we goed geleerd digitaal te overleggen en te vergaderen, een groot goed met zo'n groot consortium.

Heb je ook contact met patiënten?

Als kinderarts-hematoloog zie ik elke dag patiënten en daarom weet ik goed wat iemand met een bloedstollingsstoornis moet doormaken. Dat is ook mijn drijfveer om dit onderzoek te doen en de oorzaken voor verschillen in bloedingsneiging te willen doorgronden. We gaan met SYMPHONY het verschil maken!